

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marta Kurešić**

**Pretilost i najčešći komorbiditeti u obiteljskoj  
medicini**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2019.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Marta Kurešić**

**Pretilost i najčešći komorbiditeti u obiteljskoj  
medicini**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2019.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za obiteljsku medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom dr. sc. Ksenije Kranjčević, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2018./2019.

## POPIS KRATICA

ACE inhibitor	<i>engl.</i> Angiotensin-converting enzyme inhibitor, inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima
ADA	<i>engl.</i> American Diabetes Assotiation, Američko društvo za dijabetes
DMT1	<i>engl.</i> Diabetes mellitus type 1, šećerna bolest tipa 2
DMT2	<i>engl.</i> Diabetes mellitus type 2, šećerna bolest tipa 2
CEZIH	Centralni zdravstveni informacijski sustav
CroDiab	nacionalni registar osoba sa šećernom bolešću
DPP-4 inhibitor	<i>engl.</i> Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, inhibitor dipeptidil peptidaze 4
EHIS	<i>engl.</i> European Health Interview Survey, Europska zdravstvena anketa
EH-UH 1	Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj
EKG	elektrokardiogram
ESC	<i>engl.</i> European Society of Cardiology, Europsko kardiološko društvo
ESH	<i>engl.</i> European Society of Hypertension, Europsko društvo za hipertenziju
HDL	<i>engl.</i> high-density lipoprotein, lipoprotein velike gustoće
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
HbA1c	glikozilirani hemoglobin
IDF	<i>engl.</i> International Diabetes Federation, Međunarodna dijabetička federacija

IDL	<i>engl.</i> intermediate-density lipoprotein, lipoprotein srednje gustoće
ITM	indeks tjelesne mase
kcal	kilokalorija
kg	kilogram
KMAT	kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka
KVB	kardiovaskularna bolest
LDL	<i>engl.</i> low-density lipoprotein, lipoprotein male gustoće
m	metar
NHANES	<i>engl.</i> National Health and Nutrition Examination Survey, Prikaz ispitivanja zdravlja i prehrane
SAD	Sjedinjene Američke Države
SGLT2 inhibitor	<i>engl.</i> Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, inhibitor kotransportera natrij-glukoza 2
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TNF- $\alpha$	<i>engl.</i> tumor necrosis factor $\alpha$ , čimbenik tumorske nekroze $\alpha$
VLDL	<i>engl.</i> very low-density lipoprotein, lipoprotein vrlo male gustoće

# SADRŽAJ

## Sažetak

## Summary

1. UVOD.....	1
1.1. Definicija pretilosti.....	1
1.2. Epidemiologija pretilosti.....	2
1.2.1. Svijet .....	2
1.2.2. Europa .....	3
1.2.3. Hrvatska.....	3
1.3. Etiologija pretilosti.....	3
1.3.1. Genetski čimbenici.....	4
1.3.2. Okolišni čimbenici .....	4
1.4. Patofiziologija pretilosti .....	4
1.5. Tipovi pretilosti .....	5
1.6. Liječenje pretilosti .....	6
1.7. Prevencija i liječenje pretilosti u ordinaciji obiteljske medicine .....	7
2. KOMORBIDITETI.....	8
2.1. Šećerna bolest tipa 2.....	8
2.2. Arterijska hipertenzija .....	11
2.3. Kardiovaskularne bolesti .....	17
2.4. Dislipidemije .....	20
2.5. Depresija .....	22
3. ZAHVALE.....	25
4. LITERATURA.....	26
5. ŽIVOTOPIS.....	34

## **Sažetak**

### **Pretilost i najčešći komorbiditeti u obiteljskoj medicini**

**Marta Kurešić**

Pretilost je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema u svijetu koji svojom učestalošću poprima pandemijske razmjere. Definira se kao prekomjerno nakupljanje masnog tkiva u organizmu i iznosom indeksa tjelesne mase iznad 30 kg/m<sup>2</sup>. Prema posljednjim podacima Svjetske zdravstvene organizacije, više od 650 milijuna odraslih osoba u svijetu pati od pretilosti, što je 13% svjetskog stanovništva. Etiologija pretilosti je kompleksna, a objašnjava se međudjelovanjem genetičkih i okolišnih čimbenika od kojih su najznačajniji nepravilna prehrana i nedovoljna tjelesna aktivnost. Pretilost je jedan od glavnih čimbenika rizika za razvoj brojnih bolesti. Mnoga istraživanja potvrđuju da postoji jasna povezanost između pretilosti i šećerne bolesti tipa 2, arterijske hipertenzije, kardiovaskularnih bolesti, dislipidemija i depresije. Kako se povećava broj osoba koje pate od pretilosti, tako raste broj oboljelih od komorbiditeta, stoga je važno pretilost prevenirati i liječiti. Važnu ulogu u tome imaju liječnici obiteljske medicine koji su upoznati s tegobama i navikama svojih pacijenata. Svakom pacijentu treba pristupiti individualno, objasniti mu što je pretilost i koji su komorbiditeti te predložiti i biti podrška u provođenju terapije. Najvažniji korak je promjena stila životnih navika što uključuje smanjenje tjelesne mase i povećanje tjelesne aktivnosti, a ako je potrebno mogu se uvesti farmakološka i, iznimno, kirurška terapija.

**Ključne riječi:** pretilost, komorbiditeti, obiteljska medicina

## **Summary**

### **Obesity and the most common comorbidities in family medicine**

**Marta Kurešić**

Obesity is one of the leading public health problems in the world, with its frequency of pandemic proportions. It is defined as an excessive accumulation of body fat in the body and an index of body mass above 30 kg/m<sup>2</sup>. According to the World Health Organization's latest data, more than 650 million adults worldwide suffer from obesity, accounting for 13% of the world's population. Obesity is a complex phenomenon and is explained by the interaction of genetic and environmental factors, the most significant of which is irregular nutrition and insufficient physical activity. Obesity is one of the major risk factors for the development of many diseases. Many studies confirm that there is a clear link between obesity and type 2 diabetes, arterial hypertension, cardiovascular disease, dyslipidemia and depression. As the number of people suffering from obesity increases, so does the number of patients suffering from comorbidities as well, and it is therefore important to prevent and treat obesity. Family physicians are the ones who are familiar with the illnesses and habits of their patients and that plays an important role in this. Each patient should be accessed individually, explained to about what obesity is and what comorbidities are and then suggested and supported in the therapy. The most important step is a lifestyle change that includes body mass reduction and increased physical activity, and if necessary, pharmacological and, exceptionally, surgical therapy can be introduced.

**Key words:** obesity, comorbidities, family medicine



## 1. UVOD

### 1.1. Definicija pretilosti

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO; *engl.* WHO, World Health Organization) definira prekomjernu tjelesnu masu i pretilost kao abnormalno i prekomjerno nakupljanje masti u organizmu koje može značajno utjecati na zdravlje. Postoje razne metode za procjenu tjelesne masti, od kojih se danas najviše koristi indeks tjelesne mase (ITM; *engl.* BMI, body mass index), a računa se tako da se tjelesna masa u kilogramima podijeli s kvadratom visine u metrima ( $ITM = kg/m^2$ ). ITM ima veliko kliničko značenje kao indikator rizika nekih bolesti; što je veći ITM, to je veći rizik oboljenja od komorbiditeta pretilosti pa je tako kod pretilih osoba ukupni mortalitet 50–100% veći nego kod osoba normalne tjelesne mase. Na temelju iznosa ITM-a postoje kategorije prema kojima SZO definira ITM između 25,0 i 29,9  $kg/m^2$  kao prekomjernu tjelesnu masu, a ITM veći ili jednak 30,0  $kg/m^2$  kao pretilost koja se dijeli u tri stupnja kao što je prikazano u tablici (*Tablica 1*) (1, 2).

#### **Tablica 1. Stupanj uhranjenosti**

**Prema: Svjetska zdravstvena organizacija**

ITM	Stupanj uhranjenosti
<18,5	Pothranjenost
18,5-24,9	Preporučena tjelesna masa
25,0-29,9	Prekomjerna tjelesna masa
30,0-34,9	Pretilost (stupanj I)
35,0-39,9	Pretilost (stupanj II)
>40	Pretilost (stupanj III)

## **1.2. Epidemiologija pretilosti**

Učestalost pretilost svakim danom postaje sve veća, a na veličinu problema ukazuje činjenica da poprima čak pandemijske razmjere. Pandemija pretilosti započela je u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) sredinom prošlog stoljeća, brzo se proširila na Europu, a zatim i na cijeli svijet (3).

### **1.2.1. Svijet**

U posljednjih 40 godina prevalencija prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u svijetu se udvostručila tako da sada gotovo trećina svjetskog stanovništva ima prekomjernu tjelesnu masu ili je pretila. Takve promjene su uočene u oba spola i u svim dobnim skupinama bez obzira na geografski položaj, etničku pripadnost i socioekonomski status (4).

Prema podacima SZO, 39% svjetskog stanovništva starijeg od 18 godina pati od prekomjerne tjelesne mase, 39% muškaraca i 40% žena, dok je 13% svjetskog odraslog stanovništva pretilo, 11% muškaraca i 15% žena. Izraženo u brojevima, više od 1,9 milijardi odraslih ima prekomjernu tjelesnu masu, od kojih više od 650 milijuna ima pretilost (1).

Krajem 20. stoljeća prevalencija prekomjerne tjelesne mase i pretilosti rasla je ubrzano u Velikoj Britaniji, Meksiku i Sjedinjenim Američkim Državama, dok se u posljednjih deset godina u Velikoj Britaniji, Španjolskoj, Italiji i Koreji situacija stabilizirala, u Kanadi, Francuskoj, Švicarskoj, Meksiku i Sjedinjenim Američkim Državama prevalencija i dalje raste (5).

### 1.2.2. Europa

Europska regija SZO, kao i sve ostale regije, bilježi stalni porast prekomjerne tjelesne mase i pretilosti. Prevalencija se utrostručila u posljednjih 40 godina i ne prestaje rasti te je stanje veoma zabrinjavajuće, osobito u dječjoj dobi. Prema podacima iz 2008. godine više od 50% europskog stanovništva ima prekomjernu tjelesnu masu, a 23% žena i 20% muškaraca su pretili (6). Zemlje koje se najviše ističu jesu Mađarska, Velika Britanija, Njemačka i Finska (5).

### 1.2.3. Hrvatska

Prema rezultatima Europske zdravstvene ankete (*engl.* EHIS, European Health Interview Survey) koja je provedena u Hrvatskoj u razdoblju između 2014. i 2015. godine, 37,7% ispitanika ima prekomjernu tjelesnu masu ( $ITM=25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$ ), dok je 18% ispitanika pretilo ( $ITM \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ). Uočena je razlika u prevalenciji između muškaraca i žena; 45,8% muškaraca ima prekomjernu tjelesnu masu u odnosu na 30,5% žena, dok pretilost ima 20,1% muškaraca i 16,2% žena, što znači da su prekomjerna tjelesna masa i pretilost zastupljeniji kod muškaraca (7).

## 1.3. Etiologija pretilosti

Tjelesna masa je određena genetskim i okolišnim čimbenicima pa tako debljina nastaje kao rezultat međudjelovanja genetike i okoliša. S obzirom da se u posljednjem stoljeću genetika čovjeka nije značajno mijenjala, a pretilost svakim danom postaje sve veći problem, može se zaključiti da su ekonomske, industrijske, kulturološke i socijalne promjene dovele do značajnih promjena u stilu života i prehrani, što je u konačnici rezultiralo epidemijom pretilosti (8).

### 1.3.1. Genetski čimbenici

Uočeno je da su neki narodi skloniji debljanju, ali i da među skupinama ljudi unutar istog naroda postoje jasne razlike u tjelesnoj masi pa se javio interes za istraživanje genske podloge pretilosti. Tako je otkriveno da se pretilost može nasljeđivati po Mendelovskom tipu nasljeđivanja (autosomno dominantno ili autosomno recesivno), monogeniski (gen za leptin) i najčešće poligeniski. Statistički je utvrđeno da je nasljeđe odgovorno za oko 30% tjelesne mase u oligogenskom ili poligenikom modelu, dok je monogeniski model odgovoran za oko 6% pretilosti (9).

### 1.3.2. Okolišni čimbenici

Dva osnovna okolišna čimbenika pretilosti jesu nepravilna prehrana i nedovoljna tjelesna aktivnost (9). Uslijed nesrazmjera unosa energije hranom i njezine potrošnje tjelesnom aktivnošću, dolazi do odlaganja viška energije u obliku masti u masnom tkivu što dovodi do prekomjerne tjelesne mase i pretilosti. Od ostalih okolišnih čimbenika u nastanku i održavanju pretilosti važni su psihološki, socijalni, ekonomski i bihevioralni utjecaji kao što su navike, običaji, kultura i civilizacija, zatim smanjena termogeneza, promijenjen metabolizam masnog tkiva, manjak sna, opsežna primjena antidepresiva i antipsihotika. Pretilost se može javiti i kao posljedica određene bolesti, npr. oštećenja hipotalamusa, hipotireoze, hiperkorticizma, hipogonadizma, nedostatka hormona rasta, sindroma policističnih jajnika te hiperinzulizma (10, 11, 12).

## 1.4. Patofiziologija pretilosti

Unos hrane, odnosno energije regulira se osjetom gladi čija je pak regulacija veoma kompleksna, a dolazi do međudjelovanja hormonski aktivnih masnih stanica na periferiji i centra za glad u hipotalamusu. U mozgu djeluju dvije skupine peptida:

oreksigeni koji izazivaju glad (neuropeptid Y, melanin-koncentrirajući hormon) i anoreksigeni koji smanjuju osjećaj gladi (proopiomelanokortin, kortikoliberin, tireoliberin). Neuron koji luči spomenute peptide iz nucleusa arcuatusa projiciraju se u paraventrikularni nukleus i lateralni hipotalamus gdje zajedno reguliraju osjet gladi. Kad je masna stanica na periferiji prepunjena trigliceridima iz nje se luči peptidni hormon leptin koji prelazi krvno-moždanu barijeru, stimulira neurone koji luče anoreksigene, a inhibira one koji luče oreksigene i na taj način smanjuje osjećaj gladi. Istraživanja su pokazala da pretilo osobe imaju manju koncentraciju leptina u krvi za njihov stupanj pretilosti, a nađene su i mnoge genske promjene u njegovoj aktivnosti ili u njegovom receptoru (13, 14, 15, 16).

### **1.5. Tipovi pretilosti**

Pretilost možemo podijeliti prema veličini i broju masnih stanica na hipertrofičnu i hiperplastičnu. Kod hipertrofične pretilosti povećana je veličina masnih stanica, kod hiperplastične pretilosti povećan je broj masnih stanica, dok osobe s izrazitom pretilošću imaju miješani tip debljine. Ovisno o spolu, postoje razlike u raspodjeli masnog tkiva. U žena prevladava glutealni, ginoide ili ženski tip pretilosti u kojem se masno tkivo pretežno nakuplja u donjem dijelu tijela - na stražnjici i bokovima. U muškaraca pak nalazimo abdominalni, androide ili muški tip pretilosti gdje se masno tkivo nakuplja u gornjem dijelu tijela – ramena, prsni koš i trbuh. Raspodjela masnog tkiva hormonski je determinirana, a temeljnu ulogu imaju estrogeni i kortizol (10).

## 1.6. Liječenje pretilosti

U liječenju pretilosti kao kronične bolesti potrebna je kronična terapija. Svaka osoba s prekomjernom tjelesnom masom treba promjenu životnog stila; potrebna je intervencija u načinu, količini i učestalosti obroka te povećanje tjelesne aktivnosti. Prehrana osoba koje žele izgubiti prekomjernu tjelesnu masu mora biti raznovrsna i balansirana te osmišljena ne kratkoročno, već do kraja života (17). Preporuka je smanjiti unos energije za 500-1000 kcal (kilokalorija; *engl.* kcal, kilocalorie) na dan kako bi se postupno gubila tjelesna masa (18). Veoma je važno promoviranje tjelesne aktivnosti, bilo kao svakodnevna ciljana tjelovježba, bilo kao promjena životne okoline koja potiče kretanje (izbjegavanje dizala i korištenje stepenica). Kad se promjenom stila životnih navika ne uspije smanjiti tjelesna masa za 5% u tri mjeseca ili za 10% u šest mjeseci, indicirano je farmakološko liječenje pretilosti. U osoba s komorbiditetima kao što je šećerna bolest tipa 2 ili kod osoba sa smanjenom pokretljivošću primjerice nakon moždanog udara, farmakoterapijom se može započeti odmah. U Hrvatskoj su odobrena dva lijeka za liječenje pretilosti: sibutramin i orlistat. Sibutramin djeluje centralno; on je inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina djelujući na adrenergički i serotoninergički sustav čime inhibira osjećaj gladi (19). Orlistat djeluje periferno u crijevima; on blokira crijeвне lipaze i na taj način inhibira lipolizu masti (20). Posljednji korak u terapiji pretilosti je operativno liječenje. Operacija dovodi do većeg gubitka tjelesne mase nego bilo koji drugi načini liječenja, ali nosi sa sobom i određene rizike, stoga je potrebna značajna suradljivost i motiviranost pacijenata (21).

### **Tablica 2. Preporuke za liječenje debljine**

**Prema: National Heart Lung and Blood Institute (2000.)**

ITM / Terapija	25,0-26,9	27,0-29,9	30,0-34,9	35,0-39,9	≥40
• Dijeta • Tjelesna aktivnost • Promjena stila života	Uz komorbiditet	Uz komorbiditet	Bez obzira na komorbiditet	Bez obzira na komorbiditet	Bez obzira na komorbiditet
Lijekovi		Uz komorbiditet	Bez obzira na komorbiditet	Bez obzira na komorbiditet	Bez obzira na komorbiditet
Operativno liječenje				Uz komorbiditet	Bez obzira na komorbiditet

#### **1.7. Prevencija i liječenje pretilosti u ordinaciji obiteljske medicine**

Liječnik obiteljske medicine može svojim pacijentima uvelike pomoći u gubitku prekomjerne tjelesne mase prvenstveno poznavajući njihovu socijalnu i obiteljsku pozadinu te analizom zainteresiranosti i prethodnih pokušaja pacijenata da izgube prekomjerne kilograme. Liječnik mora biti podrška svojim pacijentima i objasniti im da ne očekuju nagli i brzi gubitak, već i da manji i postupni gubitak tjelesne mase ima povoljne dugoročne posljedice na zdravlje. Motivacija pacijenta može se povećati vođenjem dnevnika prehrane i tjelesne aktivnosti kako bi sami uvidjeli svoj napredak (22). Razgovorom treba otkriti čimbenike okoline koji vode neželjenom obrascu ponašanja i pretilosti, ukazati pacijentima na njihovu važnost te im pomoći u njihovu mijenjanju ili izbjegavanju (23). Jedan od najuspješnijih načina liječenja pretilosti i održavanja postignute tjelesne mase je grupna terapija u kojoj sudjeluje više osoba s istim problemom. Unutar grupe lakše se postiže realan pristup problemu, razmjenjuju se iskustva, daju savjeti, raste motivacija, a podrška okoline vodi prema sve većem uspjehu i zadovoljstvu (24).

## 2. KOMORBIDITETI

### 2.1. Šećerna bolest tipa 2

Šećerna bolest je kronična bolest koju obilježava poremećaj u metabolizmu ugljikohidrata, proteina i masti. Javlja se u slučaju kad gušterača ne proizvodi dovoljno inzulina ili kad je funkcija gušterače uredna, ali tijelo ne može učinkovito iskoristiti inzulin pa dolazi do hiperglikemije. Bolest prate brojne akutne (hipoglikemija, ketoacidoza) i kronične progresivne komplikacije koje uzrokuju promjene na malim i velikim krvnim žilama pa se nazivaju mikrovaskularne i makrovaskularne promjene (neuropatija, nefropatija, retinopatija) (25, 26). Američko udruženje za šećernu bolest (*engl.* ADA, American Diabetes Association) dijeli šećernu bolest na četiri osnovna tipa: šećerna bolest tipa 1 (*engl.* DMT1, Diabetes mellitus type 1), šećerna bolest tipa 2 (*engl.* DMT2, Diabetes mellitus type 2), gestacijska šećerna bolest i ostali posebni tipovi šećerne bolesti (27).

Prema podacima Međunarodne dijabetičke udruge (*engl.* IDF, International Diabetes Federation) iz 2017. godine, 424,9 milijuna svjetskog stanovništva, odnosno 8,8% odraslih između 20 i 79 godina, boluje od šećerne bolesti, a 79% njih živi u srednje i slabije razvijenim državama svijeta. Od posljedica šećerne bolesti 2017. godine u svijetu je umrlo oko 4 milijuna ljudi (28), a SZO stavlja šećernu bolest na 7. mjesto uzroka smrtnosti svjetskog stanovništva (29). U Europi je 2017. godine od šećerne bolesti bolovalo 58 milijuna ljudi, a prevalencija je iznosila 6,8%. Iste je godine od posljedica šećerne bolesti u Europi umrlo 477 000 oboljelih (28). Problem šećerne bolesti aktualan je i u Hrvatskoj u kojoj je prema podacima CroDiab registra i Centralnog zdravstvenog informacijskog sustava (CEZIH) do 2018. godine registrirano



303 992 osoba s dijagnozom šećerne bolesti, a iste godine stiglo je 97 263 prijava što nam pokazuje porast prevalencije iz godine u godinu (30).

Najčešći oblik šećerne bolesti je šećerna bolest tipa 2 koja se javlja u 90-95% oboljelih (31). Na razvoj bolesti utječe međudjelovanje genetičke i epigenetičke predispozicije pojedinca sa socijalnim i okolišnim čimbenicima. Čimbenike rizika možemo podijeliti na nepromjenjive i promjenjive. U nepromjenjive čimbenike rizika razvoja šećerne bolesti tipa 2 na koje pojedinac ne može utjecati ubrajaju se: dob, spol, etnička pripadnost i obiteljska anamneza šećerne bolesti, dok se u promjenjive čimbenike rizika na koje osoba može utjecati ubrajaju: prekomjerna tjelesna masa i pretilost, tjelesna neaktivnost, pušenje, hipertenzija, sjedilački način života, dislipidemije, nezdrava i nepravilna prehrana te pušenje (32). U patofiziologiji šećerne bolesti tipa 2 nasljeđe ima veliku ulogu, veću nego kod šećerne bolesti tipa 1. Temeljni poremećaji koji dovode do razvoja bolesti jesu inzulinska rezistencija, smanjeno lučenje inzulina i povećana jetrena glukoneogeneza (33). Rezistencija perifernih tkiva na inzulin je stanje smanjenog biološkog učinka inzulina, očituje se smanjenom potrošnjom glukoze u mišićima i smanjenom supresijom glukoneogeneze u jetri, a glavni čimbenik koji dovodi do smanjene osjetljivosti tkiva na inzulin je pretilost (34, 35). Naime, masno tkivo je endokrini organ koji luči adipokine. Čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (*engl.* TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ) i interleukin-6 (IL-6) jesu adipokini koji doprinose inzulinskoj rezistenciji, dok adiponektin ima zaštitno djelovanje, a njegova je koncentracija u pretilosti i šećernoj bolesti tipa 2 smanjena. Rezistencija masnih stanica na inzulin dovodi do pojačane razgradnje masti i povišenih koncentracija slobodnih masnih kiselina u plazmi koje pojačavaju glukoneogenezu, potiču inzulinsku rezistenciju u mišićima i jetri te oštećuju beta stanice Langerhansovih otočića gušterače kod pretilih osoba (36, 37, 38, 39).

Istraživanja potvrđuju da je pretilost jedan od glavnih čimbenika rizika za oboljenje od šećerne bolesti tipa 2. U istraživanju Nurses' Health rizik za oboljenje se povećavao porastom indeksa tjelesne mase pa su tako žene koje su dobile 5–7,9 kg nakon osamnaeste godine imale dvaput veći rizik za oboljenje od šećerne bolesti tipa 2, dok je rizik bio trostruko veći u žena koje su dobile više od 8 kg. Također, rizik u žena koje su izgubile 5 i više kilograma dvostruko se smanjio.

Istraživanjem NHANES (*engl.* National Health and Nutrition Examination Survey) utvrđeno je da je rizik od šećerne bolesti tipa 2 bio četiri puta veći u populacije između 20 i 45 godina, a dvostruki u populacije između 45 i 75 godina ako im je indeks tjelesne mase bio  $>25 \text{ kg/m}^2$  (40).

Simptomi šećerne bolesti tipa 2 jesu: učestalo mokrenje, pojačana glad i žeđ, umor, česte infekcije, sporo cijeljenje rana, trnci te ukočenost šaka i stopala. Tijek bolesti je obično polagan, s dugim asimptomatskim razdobljem i bez akutnih metaboličkih komplikacija zbog čega čak trećina do polovica pacijenata ne zna da boluje od šećerne bolesti. Što je duže bolest neprepoznata, to je veća vjerojatnost za razvoj komplikacija; nekim pacijentima dijagnoza se postavi tek kad se prezentiraju nekom od komplikacija kao što su dijabetičko stopalo, smanjenje vida, učestale infekcije (28).

Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se mjerenjem vrijednosti koncentracija glukoze i glikoziliranog hemoglobina HbA1c u krvi. Koncentracija glukoze u krvi može se odrediti natašte, nakon dva sata u testu oralne podnošljivosti glukoze (*engl.* OGTT, oral glucose tolerance test) i nasumično, neovisno o obroku. Dijagnoza šećerne bolesti postavlja se ako u najmanje dva ponovljena mjerenja osoba ima koncentraciju glukoze u krvi natašte  $\geq 7,0 \text{ mmol/L}$ , nakon dva sata u OGTT  $\geq 11,1 \text{ mmol/L}$ , HbA1c  $\geq 6,5\%$  ili

kad nasumičnim mjerenjem koncentracija glukoze u krvi kod bolesnika s klasičnim simptomima iznosi  $\geq 11,1$  mmol/L (41).

Važnu ulogu u liječenju šećerne bolesti tipa 2 ima liječnik obiteljske medicine koji educira svoje pacijente i potiče ih na promjenu životnog stila – zdrava prehrana, povećanje tjelesne aktivnosti, prestanak pušenja i postizanje normalne tjelesne mase ( $ITM=20,0-24,9$  kg/m<sup>2</sup>). Ako se promjenom načina života ne uspije kontrolirati koncentracija glukoze u krvi, uvodi se i farmakološka terapija. Najčešće se započinje monoterapijom metforminom, a ako to nije dovoljno uvodi se kombinirana terapija: sulfonilureja, tiazolidindioni, akarboza, inhibitori dipeptidil peptidaze 4 (*engl.* DPP-4 inhibitor, Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor), inhibitori kotransportera natrij-glukoza 2 (*engl.* SGLT2 inhibitors, Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors). Kad terapija oralnim hipoglikemicima nije dovoljna, prelazi se na parenteralnu primjenu inzulina. Osim regulacije koncentracije glukoze u krvi, veoma je bitno redovito kontrolirati i korigirati krvni tlak te upućivati na preglede oftalmologu i nefrologu kako bi se spriječile komplikacije bolesti (28).

## **2.2. Arterijska hipertenzija**

Arterijska hipertenzija ili povišeni krvni tlak je stanje trajno povišenog sistoličkog tlaka iznad 140 mmHg i/ili dijastoličkog tlaka iznad 90 mmHg ili uzimanje antihipertenzivnih lijekova (42). S obzirom na vrijednosti krvnog tlaka definirane su kategorije kao što je prikazano u tablici (*Tablica 3*):

### **Tablica 3. Kategorije krvnog tlaka**

**Prema: Europsko društvo za hipertenziju, Europsko kardiološko društvo (2018.)**

Kategorija	Sistolički (mmHg)	Dijastolički (mmHg)
Optimalan	<120	<80
Normalan	120-129	80-84
Visoko normalan	130-139	85-89
HIPERTENZIJA		
Stupanj I	140-159	90-99
Stupanj II	160-179	100-109
Stupanj III	≥180	≥110
Izolirana sistolička	≥140	<90

Arterijska hipertenzija poprimila je epidemijske razmjere. Prema podacima Europskog društva za kardiologiju (*engl.* ESC, European Society of Cardiology) i Europskog društva za hipertenziju (*engl.* ESH, European Society of Hypertension), 2015. godine prevalencija hipertenzije iznosila je 1,13 milijardi, što je 30-45% svjetskog stanovništva. Hipertenzija se češće javlja u starijoj životnoj dobi pa je tako prevalencija u osoba starijih od 60 godina veća od 60%. Produživanjem životnog vijeka, prelaskom na sjedilački način života i povećanjem učestalosti prekomjerne tjelesne mase i pretilosti, prevalencija hipertenzije će nastaviti rasti; predviđa se da će do 2025. godine čak 1,5 milijardi ljudi bolovati od hipertenzije. Iste godine prevalencija arterijske hipertenzije u istočnoj i središnjoj Europi bila je preko 150 milijuna (43). Prema podacima studije EH-UH 1 (Epidemiologija hipertenzije u Hrvatskoj) koja je završena 2006. godine, u Hrvatskoj je prevalencija arterijske hipertenzije bila 37,5%, veća u žena (39,7%) nego u muškaraca (35,2%). Istraživanje je pokazalo da su pacijenti svjesni vrijednosti vlastitog arterijskog tlaka (72,6%), ali samo 59,6% njih je bilo liječeno, dok su u tek 19,4% njih bile postignute ciljne vrijednosti arterijskog tlaka.

Prema analizi Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) i Državnog zavoda za statistiku, arterijska hipertenzija je bila uzrok ili glavni nezavisni čimbenik rizika u 58,4% smrti u 2015. godini u Hrvatskoj (44). Istim je istraživanjem dobivena značajna povezanost prevalencije arterijske hipertenzije i pretilosti. Prevalencija arterijske hipertenzije je u osoba ITM  $<25,0 \text{ kg/m}^2$  iznosila 29% u muškaraca i 25,2% u žena, dok je u osoba ITM  $>30,0 \text{ kg/m}^2$  bila veća, 65,1% u muškaraca i 73,2% u žena (45).

Etiopatogeneza arterijske hipertenzije izuzetno je kompleksna i uvjetovana je međudjelovanjem brojnih endogenih i egzogenih čimbenika. Ovisno o etiologiji razlikujemo primarnu i sekundarnu arterijsku hipertenziju. Značajno veći postotak pacijenata boluje od primarne (89-94%) nego od sekundarne (6-11%) arterijske hipertenzije. Primarna hipertenzija se naziva i esencijalna hipertenzija te je najčešće povezana s genski naslijeđenom greškom u homeostazi soli čime osoba ima veću predispoziciju za oboljenje od arterijske hipertenzije, no fenotipski izražaj uvelike ovisi i o egzogenim čimbenicima kao što su unos kuhinjske soli, pretilost, nedovoljna tjelesna aktivnost, prekomjerna konzumacija alkohola i stres (25). Na sekundarnu hipertenziju postavlja se sumnja kad pacijent slabo odgovara na terapiju hipertenzije, ima veliki porast krvnog tlaka, naglo pogoršanje hipertenzije ili organsko oštećenje nesrazmjerno duljini trajanja hipertenzije (43), a može biti uzrokovana s više bolesti i stanja. Najčešći oblici jesu renovaskularna hipertenzija koja nastaje kao posljedica suženja renalne arterije, kardiovaskularna hipertenzija kao posljedica ateroskleroze ili koarktacije aorte te endokrina hipertenzija kao posljedica feokromocitoma, Cushingovog sindroma, primarnog hiperaldosteronizma i bolesti štitnjače (25).

Veoma važnu ulogu u patogenezi arterijske hipertenzije ima pretilost. Adipociti, odnosno masne stanice, izlučuju adipokin leptin koji zajedno sa slobodnim masnim kiselinama i inzulinom, čije su vrijednosti povećane kod pretilih pacijenata, aktivirajući

simpatikus ima izravni učinak na bubrege gdje izaziva povećanu apsorpciju natrija. Uslijed inzulinske rezistencije i disfunkcije endotela krvnih žila u pretilih pojačava se vazokonstrikcija, a time i krvni tlak. Važan utjecaj na arterijsku hipertenziju ima i fizička kompresija bubrega masnim tkivom, a to je izraženije kod centralne debljine.

Klinička studija Community Evaluation koja je obuhvaćala više od milijun stanovnika pokazala je da osobe srednje životne dobi (40-64 godine) imaju 50% veći rizik za oboljenje od arterijske hipertenzije ako imaju prekomjernu tjelesnu masu. U istraživanju Framingham dokazano je kako uslijed povećanja tjelesne mase proporcionalno rastu sistolički i dijastolički tlak. U istraživanju NHANES provedenom u SAD-u u osoba indeksa tjelesne mase  $>27,0 \text{ kg/m}^2$  između 20 i 75 godina rizik od arterijske hipertenzije bio je trostruki u odnosu na osobe normalne tjelesne mase (40).

Arterijska hipertenzija je bolest koja dugo ne daje simptome, većinom do pojave ireverzibilnih promjena koje se javljaju na različitim organskim sustavima kao komplikacije osnovne bolesti, najčešće na srcu, bubrezima, mozgu i perifernim arterijama. U osoba s povišenim arterijskim tlakom postoji dvostruko veći rizik od koronarne bolesti, infarkta miokarda i iznenadne smrti te trostruko veći rizik od zatajenja srca nego u osoba s normalnim vrijednostima krvnog tlaka. Arterijska hipertenzija je drugi uzrok kroničnog bubrežnog zatajenja, odmah nakon šećerne bolesti. Većina moždanih udara u osoba s povišenim krvnim tlakom je ishemijskog uzroka (80%), zatim kao posljedica intracerebralnog (15%) te subarahnoidalnog krvarenja (<5%). Hipertenzivna encefalopatija je hitno stanje s visokim arterijskim tlakom, poremećajem svijesti, vrtoglavicom, porastom intrakranijskog tlaka i retinopatijom s edemom papile (25).

Temeljna pretraga u postavljanju dijagnoze arterijske hipertenzije, donošenju odluke o početku i načinu terapije te praćenju tijeka bolesti kod pacijenata je mjerenje arterijskog tlaka. Arterijski tlak se kod svakog posjeta pacijenta liječniku mjeri dvaput s razmakom od jedne minute i ako je razlika veća od 5 mmHg, mjerenje se učini i treći put te se uzima aritmetička sredina posljednja dva mjerenja. Posljednjih godina sve je učestalija metoda kontinuiranog mjerenja arterijskog tlaka (KMAT) pri čemu uređaj registrira vrijednosti arterijskog tlaka kroz 24 sata. Istraživanja su potvrdila kako je KMAT bolji u procjeni kardiovaskularnog rizika i predviđanju oštećenja ciljnih organa te bolje korelira s fatalnim i nefatalnim kardiovaskularnim događajima. Osim mjerenja vrijednosti arterijskog tlaka u rutinske nalaze i pretrage svakog hipertoničara ubrajaju se: hemoglobin/hematokrit, glukoza u krvi, kolesterol (ukupni, LDL, HDL), trigliceridi, kalij i natrij, urati, kreatinin, analiza urina i EKG. Svakom hipertoničaru procjenjuje se ukupni kardiovaskularni rizik koji, osim o vrijednosti arterijskog tlaka, ovisi i o drugim čimbenicima rizika (spol, dob, pušenje, dislipidemije, glukoza u krvi, pretilost, abdominalna pretilost, obiteljska anamneza preuranjene kardiovaskularne bolesti), postojećem oštećenju ciljnih organa (kronična bubrežna bolest, hipertrofija lijeve klijetke, zadebljanje stijenke karotidne arterije ili aterosklerotski plak, mikroalbuminurija) i komorbiditetima (šećerna bolest, bubrežna ili kardiovaskularna bolest). Uz procjenu ukupnog kardiovaskularnog rizika svakom se pacijentu određuje desetogodišnji rizik za fatalni kardiovaskularni incident koristeći se *HeartScore* tablicama (46).

Liječenje esencijalne nekomplikirane arterijske hipertenzije u domeni je liječnika obiteljske medicine koji pacijentu treba pažljivo i razumljivo objasniti o kakvoj se bolesti radi, kakve rizike sa sobom nosi i na koji način se liječi te provoditi redovite kontrole. Liječenje arterijske hipertenzije provodi se promjenom životnog stila i farmakoterapijom. Već promjenom životnog stila (prehrana s puno voća i povrća,

smanjeni unos soli <5g dan, tjelesna aktivnost, prestanak pušenja, umjerena konzumacija alkohola) snižava se vrijednost arterijskog tlaka, ali najčešće ne na ciljne vrijednosti, stoga većina pacijenata mora uzimati i lijekove. Redovita primjena medikamentne terapije izuzetno je važna jer su istraživanja pokazala da snižavanjem vrijednosti sistoličkog tlaka za 10 mmHg ili dijastoličkog tlaka za 5 mmHg smanjuje rizik fatalnih kardiovaskularnih događaja za 20%, ukupni mortalitet za 10%, moždani udar za 35% i infarkt miokarda za 40%.

Prema smjernicama ESC/ESH (*engl.* European Society of Cardiology/European Society of Hypertension) iz 2018. godine, pacijentima s visoko normalnim vrijednostima arterijskog tlaka i niskim do umjerenim kardiovaskularnim rizikom treba savjetovati promjenu životnog stila bez farmakoterapije, ako je tlak i dalje povišen unatoč promijenjenom stilu života ili se približava graničnoj vrijednosti koja iznosi 140/90 mmHg, treba uvesti i lijekove. Pacijenti drugog i trećeg stupnja arterijske hipertenzije uz promjenu životnog stila odmah započinju s antihipertenzivnom medikamentnom terapijom kao i pacijenti prvog stupnja arterijske hipertenzije s niskim do umjerenim i visokim kardiovaskularnim rizikom i stariji od 60 godina.

U novim smjernicama ističe se kako bazu u medikamentnom liječenju arterijske hipertenzije treba činiti pet velikih skupina lijekova: ACE inhibitori (*engl.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors), blokatori angiotenzinskih II receptora, beta blokatori, blokatori kalcijevih kanala i diuretici (47). Svakom pacijentu treba pristupiti individualno i propisati terapiju koja mu odgovara i za koju nema kontraindikacija.



### 2.3. Kardiovaskularne bolesti

Kardiovaskularne bolesti (KVB) su bolesti srca i krvnih žila najčešće uzrokovane aterosklerotskim promjenama, oštećenjima i naslagama na stijenci arterija. U skupinu kardiovaskularnih bolesti prema X. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti, povreda i uzroka smrti ubrajaju se: akutna reumatska groznica, kronične reumatske srčane bolesti, hipertenzivne bolesti, ishemijska (koronarna) bolest srca, plućna bolest srca i bolesti plućne cirkulacije, ostali oblici srčane bolesti, cerebrovaskularne bolesti, bolesti arterija, arteriola i kapilara, bolesti vena, limfnih žila i limfnih čvorova nesvrstane drugamo, ostale i nespecificirane bolesti cirkulacijskog sustava. Kardiovaskularne bolesti se klinički najčešće manifestiraju na srcu i srčanom krvožilnom sustavu (koronarna, ishemijska bolest srca), mozgu i moždanom krvožilnom sustavu (cerebrovaskularna bolest) i donjim udovima (okluzivna bolest perifernih arterija) (48, 49).

Kardiovaskularne bolesti najčešći su uzrok smrti u cijelom svijetu. Svake godine 17,9 milijuna ljudi umre od KVB, što je 31% svih smrti u svijetu. Procjenjuje se da će taj broj do 2030. godine porasti na 23 milijuna. Čak 4 od 5 (80%) kardiovaskularnih smrti uzrokovano je srčanim i moždanim udarima (49, 50). U Europi svake godine 4 milijuna ljudi umre od KVB, što je 45% svih smrti. Kako u svijetu i Europi, tako i u Hrvatskoj kardiovaskularne bolesti jesu vodeći uzrok smrti. Prema posljednjim podacima iz 2016. godine od njih je umrlo 23 190 osoba (45% svih umrlih), od toga 13 136 žena i 10 054 muškaraca. Čak 50,1% žena i 39,7% muškaraca umre od KVB. Najviše smrti uzrokovano je ishemijskom bolešću srca s udjelom od 20,2% i cerebrovaskularnom bolešću s udjelom od 12,8% u ukupnoj smrtnosti. Po mortalitetu od KVB Hrvatska spada u zemlje srednje visoke stope smrtnosti zbog čega se unatoč mediteranskom zemljopisnom položaju svrstava u zemlje srednje i istočne Europe.

Unutar granica Hrvatske postoje razlike u stopama smrtnosti od KVB - kontinentalni dio ima veće stope smrtnosti od priobalnog dijela države (izuzetak su Grad Zagreb i Međimurska županija). Posljednjih 15-ak godina u Hrvatskoj dolazi do pozitivnog trenda smanjenja smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti (od 2000. do 2014. godine pad smrtnosti za KVB iznosi 45,2%; 28,8% za ishemijsku bolest srca, a 47,6% za cerebrovaskularne bolesti) (50).

Postoje brojni čimbenici rizika koji su povezani s kardiovaskularnim bolestima, a dijelimo ih na nepromjenjive i promjenjive. Nepromjenjivi, na koje se ne može utjecati, jesu: pozitivna obiteljska anamneza, šećerna bolest, dob, spol i socioekonomski status. Naime, starenje je rizični čimbenik za KVB - svakim desetljećem nakon navršenih 55 godina povećava se rizik od moždanog udara, muškarci imaju veći rizik za oboljenje od srčanih bolesti nego predmenopauzalne žene (nakon menopauze, rizik je sličan), slabiji socioekonomski status, kronični stres, anksioznost i depresija također povećavaju rizik od KVB. Promjenjivi čimbenici na koje se može utjecati jesu: prekomjerna tjelesna masa i pretilost, tjelesna neaktivnost, pušenje, nezdrava prehrana, hipertenzija i hiperkolesterolemija. Što je više rizičnih čimbenika prisutno, to je veća vjerojatnost za oboljenje od KVB (48).

Brojna istraživanja od kraja prošlog stoljeća do danas pokušavaju objasniti odnos pretilosti i kardiovaskularnih bolesti. Naime, pretilost je intermedijarni čimbenik, odnosno čimbenik rizika za druge rizične čimbenike razvoja KVB kao što su hipertenzija i hiperlipidemija, no ostaje pitanje je li pretilost neovisni čimbenik rizika za KVB. Većina istraživanja daje potvrđan odgovor, no neka se s tim ne slažu. Rezultati istraživanja Framingham pokazala su da je porast indeksa tjelesne mase u muškaraca i žena usko povezan s povećanjem učestalosti KVB, infarkta miokarda, iznenadne smrti i moždanog udara. U istraživanju Nurses' Health ustanovljeno je da povećani

kardiovaskularni rizik ne postoji samo kod pretilih, već se povećava kako rastu vrijednosti unutar poželjne tjelesne mase i što je tjelesna masa veća, to je i rizik veći. Tako žene indeksa tjelesne mase 21,0–22,9 kg/m<sup>2</sup> imaju najmanji rizik, povećanjem indeksa tjelesne mase između 23,0 i 24,9 kg/m<sup>2</sup> rizik je veći za 50%, a porastom indeksa tjelesne mase s 25,0 na 28,9 kg/m<sup>2</sup> rizik je dvaput veći. Isključivanjem žena sa šećernom bolešću, hipertenzijom ili hiperkolesterolemijom iz analize, tjelesna masa je i dalje ostala glavni čimbenik rizika za razvoj KVB. Dok porast indeksa tjelesne mase povećava rizik za oboljenje od KVB, gubitak tjelesne mase ga smanjuje pa su tako u istraživanju muškarci koji su se najviše debljali imali najveći porast rizičnih čimbenika, dok su muškarci koji su izgubili više od 10% svoje početne tjelesne mase imali i smanjenje kardiovaskularnih čimbenika rizika. Današnji je stav da pretilost, uz pušenje, pospješuje ostale čimbenike rizika za KVB te da je prevencija pretilosti osnovna mjera za smanjenje morbiditeta i mortaliteta od KVB (40).

Liječnik obiteljske medicine ima značajnu ulogu u prevenciji razvoja kardiovaskularnih čimbenika rizika i oboljenja od kardiovaskularnih bolesti. Veoma je važno svojim pacijentima savjetovati da održe primjerenu tjelesnu masu i da ograniče unos soli čime će kontrolirati krvni tlak i smanjiti rizik za oboljenje. Također treba savjetovati da prehranu obogate velikim količinama svježeg voća i povrća, cjelovitim žitaricama, ribom, nemasnim mesom i hranom s niskim udjelom zasićenih masnoća, da piju dovoljno vode tijekom dana te da izbjegavaju alkoholna pića i duhan. Važno je baviti se tjelesnom aktivnošću - već 30 minuta dnevno značajno smanjuje rizik od srčanog i moždanog udara, piti redovito propisane lijekove, redovito kontrolirati čimbenike rizika (krvni tlak, kolesterol, glukozu, tjelesnu težinu, indeks tjelesne mase, opseg struka) te pratiti napredak pacijenta (48).

## 2.4. Dislipidemije

Dislipidemija je stanje abnormalnih razina lipida u krvi. Najčešći tipovi dislipidemije jesu: visoke razine LDL kolesterola (*engl.* low-density lipoproteins), niske razine HDL kolesterola (*engl.* high-density lipoproteins) i visoke razine triglicerida u krvi. LDL kolesterol naziva se još i „loš kolesterol“ jer uzrokuje formiranje plakova u krvnim žilama, HDL kolesterol koji se naziva „dobar kolesterol“ pomaže u uklanjanju LDL kolesterola iz krvi, a trigliceridi nastaju iz prekomjerno unesenih kalorija koje se nisu potrošile, već su pohranjene u masnom tkivu. Osobe s povišenim vrijednostima LDL kolesterola ( $\geq 3,0$  mmol/L) i triglicerida ( $\geq 1,7$  mmol/L) ili sniženim vrijednostima HDL kolesterola ( $\leq 1$  mmol/L) imaju povećan rizik za razvoj ateroskleroze, a potom i kardiovaskularnih bolesti (51).

Prema podacima SZO, 2008. godine prevalencija povišenog ukupnog kolesterola ( $\geq 5$  mmol/L) u odraslih iznosila je 39% (37% za muškarce i 40% za žene). Najveća prevalencija bila je upravo u Europskoj regiji SZO (54% za oba spola), a slijedila je Američka regija SZO (48% za oba spola). Uočeno je da prevalencija ukupnog kolesterola raste s porastom prihoda u državi, tako u siromašnim zemljama svijeta četvrtina odraslih ima povišen ukupni kolesterol, u srednje razvijenim zemljama trećina, dok u bogatim zemljama čak više od polovice odraslog stanovništva ima povišeni ukupni kolesterol (52).

Istraživanje NHANES pokazalo je da pretili Amerikanci u dobi između 20 i 75 godina imaju 1,5 puta veći rizik za oboljenje od hiperkolesterolemije nego osobe normalne tjelesne mase, dok je među mlađom pretilom populacijom između 20 i 45 godina rizik od hiperkolesterolemije bio dvostruko veći (40).

Intraabdominalno masno tkivo u pretilih osoba pojačano otpušta u krv slobodne masne kiseline iz kojih u jetri nastaje više triglicerida i posljedično više lipoproteina vrlo male gustoće (*engl.* VLDL, very low-density lipoproteins) koji su glavni prenosioci triglicerida u krvi. Iz VLDL čestica nastaju trigliceridima bogate čestice (*engl.* IDL, intermediate-density lipoproteins), a iz njih pak LDL čestice, poglavito male i guste. Lipoproteinske čestice bogate trigliceridima unose se u makrofage u arterijskim stijenkama te ih oni pretvaraju u pjenaste stanice što je važan dio početka aterogeneze (53).

Poremećaji lipida u krvi su najčešće asimptomatski i otkriju se rutinskim pretragama krvi. Neliječene dislipidemije mogu dovesti do koronarne bolesti i bolesti perifernih krvnih žila što pak vodi do ozbiljnih komplikacija kao što su srčani i moždani udar. Česti simptomi tih stanja jesu: bol u prsima, bol u nogama, pritisak u prsima, otežano disanje, bolovi u vratu, donjoj čeljusti, ramenima i leđima, palpitacije, vrtoglavica, problemi sa spavanjem (51).

Prvi i najvažniji korak u liječenju dislipidemije je promijena načina života što podrazumijeva postizanje normalne tjelesne mase, pravilnu prehranu, tjelesnu aktivnost, prestanak pušenja i smanjenje unosa alkohola. Primjenom navedenih mjera trigliceridi bi se mogli smanjiti za čak 20–50%. Smanjenje prekomjerne tjelesne težine za 5–10% dovodi do smanjenja koncentracije triglicerida za čak 20%, a smanjenjem dnevnog unosa energije za 300 kcal smanjit će se koncentracija triglicerida u krvi za čak 23% u godinu dana. Nažalost, brojnim pacijentima ne uspijeva promijena načina života pa se u onih s visokim ili vrlo visokim ukupnim kardiovaskularnim rizikom započinje farmakoterapijom uz, naravno, trajno ustrajanje u provođenju nefarmakoloških mjera. Lijekovi izbora za snižavanje povišenog LDL kolesterola jesu statini koji također malo povećaju razinu HDL kolesterola te smanjuju trigliceride. Ako

liječenje statinima nije dovoljno, uvode se fibrati koji smanjuju trigliceride, a povećavaju HDL kolesterol te je potvrđeno da smanjuju velike kardiovaskularne događaje za 13%. Europske smjernice o liječenju dislipidemija koje su načinili Europsko kardiološko društvo i Europsko društvo za aterosklerozu savjetuju liječenje upravo kombinacijom statina i fenofibrata kako bi se smanjio značajno povećani kardiovaskularni rizik kojeg izaziva dislipidemija. Ako se ni tako ne uspiju postići ciljne vrijednosti triglicerida, mogu se u terapiju dodati i etilni esteri omega-3 masnih kiselina (53).

## **2.5. Depresija**

Depresija je česti psihički poremećaj kojeg karakterizira perzistentna tuga i gubitak interesa za dotadašnje aktivnosti uz nemogućnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti tijekom najmanje dva tjedna. Vrlo često su pridruženi i gubitak energije, promjene apetita i ritma spavanja, anksioznost, smanjena koncentracija, neodlučnost, nemir, osjećaj bezvrijednosti i krivnje, misli o samoozlijeđivanju i suicidu (54).

Prema podacima SZO, preko 300 milijuna ljudi u svijetu boluje od depresije što je 4,4% svjetskog stanovništva. Češće se javlja kod žena (5,1%) nego kod muškaraca (3,6%). U Europskoj regiji SZO od depresije boluje čak 40,27 milijuna ljudi, što je 12% europskog stanovništva, češće u žena (>5%) nego u muškaraca (oko 3,5%) (55). Prema podacima iz Europske zdravstvene ankete provedene između 2014. i 2015. godine, u Hrvatskoj je 5,1% muškaraca i 6,2% žena imalo depresiju u posljednjih godinu dana te je 2015. godine hospitalizirano 5 388 pacijenata s dijagnozom depresivnog poremećaja. Prema tom istraživanju čak 10,3% hrvatskog stanovništva ima blage do umjerene, a 1,2% stanovništva umjereno teške do teške depresivne simptome.

Rizik za razvoj depresije povećava se traumatskim životnim događajima (smrt voljene osobe, prekid veze), stresom, fizičkim bolestima, alkoholizmom i ovisnošću o drogama, siromaštvom, nezaposlenošću te nepravilnom prehranom i nedovoljnom tjelesnom aktivnošću, a kod nekih osoba postoji i genetska predispozicija za razvoj depresije (56).

Meta-analiza longitudinalnih studija provedena 2010. godine pokazuje kako su pretilost i depresija povezane dvosmjerno - pretilost je rizični čimbenik za depresiju i depresija je rizični čimbenik za pretilost; pretile osobe imaju 55% veći rizik za razvoj depresije, dok osobe s depresijom imaju 58% veći rizik za razvoj pretilosti (57). Analizom 17 presječnih istraživanja u kojima je sudjelovalo 204 507 osoba utvrđeno je da osobe s prekomjernom tjelesnom masom imaju 1,26 puta veći rizik za oboljenje od depresije u odnosu na osobe normalne tjelesne mase (58).

Postoje razni čimbenici koji utječu na pojavu depresije u pretilih osoba, a to su: spol, socioekonomski status i stupanj debljine. Carpenter i suradnici su 2000. godine proveli istraživanje s 40 086 odraslih osoba i utvrdili da je u žena pretilost bila povezana s razvojem depresije, dok u muškaraca povezanost nije bila utvrđena; 4,7% pretilih žena razvilo je depresiju, dok je u skupini žena normalne tjelesne mase depresiju imalo 3,6% žena. Istim istraživanjem utvrđeno je kako je pretilost češće povezana s razvojem depresije u žena višeg socioekonomskog statusa nego kod žena nižeg socioekonomskog statusa (59). NHANES III istraživanjem pokazano je kako 12,51% osoba indeksa tjelesne mase  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$  oboli od depresije u usporedbi s 3,55% osoba manjeg indeksa tjelesne mase ( $\text{ITM}=30,0\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$ ) (60).

Pretilost na razne načine dovodi do nastanka depresije. Pretile osobe često su ograničene u svakodnevnim aktivnostima što utječe na smanjenje tjelesne aktivnosti i

razvoj depresije. Depresiji u pretilih osoba također doprinose i povećane stope kroničnih oboljenja i funkcionalnih oštećenja. Pretile osobe imaju nisku samoprocjenu zdravlja i vjeruju da nisu sposobne za određene aktivnosti kao ni za dug i ispunjen život. Također, pretile osobe često su ismijavane, nerijetko već od djetinjstva te je istraživanjem dokazana povezanost zadirkivanja na račun pretilosti i kasnije depresije. Veliku ulogu u razvoju depresije kod pretilih osoba imaju nezadovoljstvo slikom o vlastitom tijelu i ponavljane neuspjele dijetе (61, 62, 63, 64, 65, 66, 67).

Depresija se liječi psihoterapijom i farmakoterapijom. Liječnik obiteljske medicine educiran je pružiti oboljelom suportivnu psihoterapiju uz farmakološko liječenje antidepressivima, a u slučaju težeg oblika bolesti važna je suradnja sa specijalistima psihijatrima. Pacijentima je važno objasniti pozadinu bolesti i educirati ih kako se s njome nositi, pružati savjete i dati podršku, dok antidepressivi uspostavljaju poremećenu ravnotežu kemijskih spojeva u mozgu i tako ublažavaju depresiju (68). Veoma je važno prepoznati pretilost kao uzrok depresije jer promijenom načina života, zdravom prehranom, tjelesnom aktivnošću i gubitkom kilograma, osoba se liječi i od depresije.



### **3. ZAHVALE**

Željela bih zahvaliti svojoj mentorici, dr. sc. Kseniji Kranjčević, na ukazanom povjerenju, uloženom trudu i vremenu te savjetima i prijedlozima tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Velika zahvala svim dragim osobama koje su bile uz mene, imale neizmjereno razumijevanje i pružale najveću podršku tijekom cijelog školovanja.

#### 4. LITERATURA

1. World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight [Internet]. 2018 [pristupljeno 6.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Craig L. Basman. Ferri's Clinical Advisor 2019: Obesity. Philadelphia: Elsevier; 2019.
3. Jelčić J. Debljina – Bolest stila života. Zagreb: Algoritam; 2014.
4. Chooi YC, Ding C, Magkos F. The epidemiology of obesity. Metabolism. 2019;92,6–10.
5. Organisation for Economic Co-operation and Development. Obesity Update 2017. Diabetologie. 2017;13(5), 331–341. [pristupljeno 6.5.2019.]. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s11428-017-0241-7>
6. World Health Organization. Noncommunicable diseases. Obesity: data and statistics [Internet]. [pristupljeno 8.5.2019]. Dostupno na: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>
7. Eurostat. European Health Interview Survey. 2016. [pristupljeno 8.5.2019.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/04/EHIS\\_kor.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2017/04/EHIS_kor.pdf)
8. Rolls ET. Functions of the orbitofrontal and pregenual cingulate cortex in taste, olfaction, appetite and emotion. Acta Physiol Hung. 2008;95(2):131-64
9. Karlin S, Williams PT, Jensen S, Farquhar JW. Genetic analysis of the Stanford LRC family study data. I. Structured exploratory data analysis of height and weight measurements. Am J Epidemiol. 1981;113:307-24
10. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003.

11. Bonnet MH, Arand DL. We are chronically sleep deprived. *Sleep*. 1995;18:908-11.
12. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 11):37-41.
13. Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends Endocrinol Metab*. 2005;16:307-13.
14. Unger RH. Lipotoxic diseases. *Annu Rev Med*. 2002;53:319-36
15. Flatt JP. Importance of nutrient balance in body weight regulation. *Diabetes Metab Rev*. 1988;4:571-81
16. Baretić M, Koršić M, Jelčić J. Debljina - patofiziologija, etiologija i liječenje. *Medix*. 2009;83:108-113.
17. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. *Obes Res*. 1998;6(Suppl 2):S51-209.
18. Noël PH, Pugh JA. Management of overweight and obese adults. *BMJ*. 2002;325(7367):757-61.
19. James WP, Astrup A, Finer N et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomized trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. *Lancet*. 2000;356:2119-25.
20. Heck AM, Yanovski JA, Calis KA. Orlistat, a new lipase inhibitor for the management of obesity. *Pharmacotherapy*. 2000;20:270-9.
21. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2 Suppl):615S-619S.

22. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(2):239-46.
23. Wilson GT. Cognitive behavior therapy: paradigm shift or passing phase? In: Foreyt JP (ed). *Cognitive behavior therapy.* New York: Plenum, 2003:7-32.
24. Perri MG, McAdoo WG, Spevak PA, Newlin DB. Effect of a multicomponent maintenance program on long-term weight loss. *J Consult Clin Psychol.* 1984; 52(3):480-1
25. Vrhovac B i sur. *Interna medicina.* 4. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
26. World Health Organization. Fact sheet: Diabetes [Internet]. 2018 [pristupljeno 12.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
27. Diabetes Care 2018;41(Suppl. 1):S13–S27. doi:10.2337/dc18-S002 [pristupljeno 12.5.2019.]. Dostupno na: [http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement\\_1/S13](http://care.diabetesjournals.org/content/41/Supplement_1/S13)
28. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn.* [Internet] Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2017. [pristupljeno 12.5.2019.] Dostupno na: <http://www.diabetesatlas.org>
29. World Health Organization. Fact sheet: The top 10 causes of death [Internet]. 2018 [pristupljeno 12.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

30. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Dijabetes: CroDiab registar; 2. svibnja 2019 [pristupljeno: 12.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-koordinaciju-i-provođenje-programa-i-projekata-za-prevenciju-kronicnih-nezaraznih-bolest/dijabetes/2/>
31. Vrca-Botica M, Katić M, Katić-Milošević I. Rano otkrivanje dijabetesa melitusa u obiteljskoj medicini. Med Jad. 2007;37(3-4):81-84.
32. Del Prato S, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B. Improving glucose management: Ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycaemic goal. Int J Clin Pract. 2005;59(11):1345-1355.
33. Aganović I, Metelko Ž. Šećerna bolest. U: Vrhovac B i sur. (Ur.) Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008;1244-1264
34. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 2005;365(9467):1333-1346.
35. Guyton AC, Hall JE. Inzulin, glukagon i šećerna bolest. U: Kukolja Taradiš, Andreis I (Ur.) Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2012;939-954.
36. Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocytes, FFA, and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: PPAR agonists provide a rational therapeutic approach. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):463–478.
37. Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G, Boni C, Ciociaro D, Maccari F i sur. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. Metabolism. 1987;36(5):502–506.

38. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest.* 1996;97(12):2859–2865.
39. Carpentier A, Mittelman SD, Bergman RN, Giacca A, Lewis GF. Prolonged elevation of plasma free fatty acids impairs pancreatic beta-cell function in obese nondiabetic humans but not in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2000;49(3):399–408.
40. Musić Milanović S. Demografske, bihevioralne i socio-ekonomske odrednice debljine odraslih u Hrvatskoj [doktorska disertacija]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2010.
41. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Sec. 2. In *Standards of Medical Care in Diabetes-2016.* *Diabetes Care.* 2016;39(Suppl. 1):S13–S22.
42. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al, for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603.
43. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041.

44. Jelaković B, Kujundžić M, Capak K, Krznarić Ž, Miličić D, Reiner Ž i sur. Hipertenzija na prvome mjestu-lov na tihog ubojicu: Program prevencije arterijske hipertenzije i poboljšanja liječenja hipertoničara. Medix. 2018;133/134:108-114.
45. Jelaković B, Bajer V, Banadinović M, Bilajac L, Capak K, Čatić Ćuti Edina i sur. Epidemiologija arterijske hipertenzije i unos kuhinjske soli u Hrvatskoj (EH-UH 2). Medix. 2018;133/134:117-127.
46. Jelaković B, Baretić M, Čikeš M, Dika Ž, Fištrek Prlić M, Jelaković A i sur. Praktične smjernice za postavljanje dijagnoze arterijske hipertenzije Hrvatskog društva za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga liječničkog zbora i Radne skupine za arterijsku hipertenziju Hrvatskoga kardiološkog društva. Cardiol Croat. 2017;12(11-12):413. doi: <https://doi.org/10.15836/ccar2017.413>
47. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M i sur. 2018 ESC/EHS Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2019;39(33):3021-3104. [Epub 2018 Aug 25].
48. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Kardiovaskularne bolesti; 26. rujna 2017. [pristupljeno 23.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/kardiovaskularne-bolesti/>
49. Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske; 2013.
50. World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. [pristupljeno 23.5.2019.]. Dostupno na: [https://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/en](https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en)

51. Medical News Today [Internet]. Huizen J. Dyslipidemia: Everything you need to know; 2018 May 17. [pristupljeno 24.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/321844.php>
52. World Health Organization. Risk factors: cholesterol [Internet]. [pristupljeno 24.5.2019.]. Dostupno na: [https://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/cholesterol\\_text/en/](https://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/)
53. Reiner Ž. Metabolički sindrom i dislipidemija. Medix. 2011;97:122-128.
54. World Health Organization. Mental health: depression [Internet]. 2017. [pristupljeno 25.5.2019.]. Dostupno na: [https://www.who.int/mental\\_health/management/depression/en/](https://www.who.int/mental_health/management/depression/en/)
55. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
56. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Depresija; 5. travnja 2017. [pristupljeno 25.5.2019.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/depresija/>
57. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF. Overweight, obesity, and depression: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. Arch Gen Psychiatry. 2010;67(3):220-229.
58. De Wit LM, Luppino FS, van Straten A, Cuijpers P. Obesity and depression: a meta-analysis of community based studies. Psychiatry Res. 2010;178:230-235.
59. Carpenter KM, Hasin DS, Allison DB, Faith MS. Relationships between obesity and DSM-IV major depressive disorder, suicide ideation, and suicide attempts: Results from a general population study. Am J Public Health. 2000;90:251-257.



60. Onyike CU, Crum RM, Lee HB, Lykestos CG, Eaton WW. Is obesity associated with major depression? Results from the third national health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol.* 2003;158:1139-1147.
61. Peeters A, Bonneux L, Nusselder WJ, De Laet C, Barendregt JJ. Adult obesity and the burden of disability throughout life. *Obes Research.* 2004;12:1145-1151.
62. Paluska SA, Schwenk TL. Physical activity and mental health: Current concepts. *Sports Med.* 2000;29:167-180.
63. Talbot F, Nouwen A, Gingras J, Belanger A, Audet J. Relations of diabetes intrusiveness and personal control to symptoms of depression among adults with diabetes. *Health Psychol.* 1999;18:537-542.
64. Markowitz S, Friedman MA, Arent SM. Understanding the relation between obesity and depression: Causal mechanisms and implications for treatment. *Clin Psychol-Sci Pr.* 2008;15(1):1-20.
65. Thompson JK, Covert M, Richards KJ, Johnson S, Cattarin J. Development of body image and eating disturbance in young females: Covariance structure modeling and longitudinal analyses. *Int J Eat Disord.* 1995;18:221-236.
66. Carr D, Friedman MA. Is obesity stigmatizing? Body weight, perceived discrimination, and psychological well-being in the United States. *J Health Soc Behav.* 2005;46:244-259.
67. Demenkow MR. A multivariate analysis of the psychological aspects of dieting (obesity, body image, depression, anxiety, eating disorder). *Diss. Abstr. Int.* 1999. 60, 2937B (UMI No. 9934011)
68. Hrvatsko psihijatrijsko društvo [Internet]. Što treba znati o depresiji; 2005. [pristupljeno 26.5.2019.]. Dostupno na: <http://www.psihijatrija.hr/edu/depr.htm>

## 5. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26. siječnja 1995. godine u Zagrebu.

Završila sam Osnovnu školu Marija Bistrica s odličnim uspjehom i kao najbolja učenica generacije te Srednju školu Sesvete, smjer opće gimnazije, također s odličnim uspjehom.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2013. godine i sve ispite položila u redovnom roku. U prosincu 2018. godine sudjelovala sam na studentskom kongresu ZIMS (*Zagreb International Medical Summit*).

Dobitnica sam stipendije za izvrsnost Krapinsko-zagorske županije.

Aktivno govorim engleski i njemački jezik, iz kojeg sam 2013. godine položila međunarodni jezični ispit za Njemačku jezičnu diplomu (*DSD – Deutsches Sprachdiplom*), razina C1. Također se služim hrvatskim znakovnim jezikom iz kojeg sam završila dvogodišnji tečaj u Hrvatskom savezu gluhoslijepih osoba Dodir.